

FENOTIP PADA KELAINAN GONADAL DISGENESIS 46, XY

Prima Chaerunisa Ananda¹, Sultana M.H Faradz², Mahayu Dewi Ariani³

¹Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

²Staf Pengajar Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

³Staf Pengajar Biologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

JL. Prof. H. Soedarto, SH, Tembalang-Semarang 50275, Telp.02476928010

ABSTRAK

Latar belakang: Fenotip pada pasien *Gonadal Dysgenesis* 46, XY bervariasi dari wanita normal sampai ambigu genitalia hingga pria dengan undervirilisasi. Berdasarkan variasi fenotip ini, beberapa pasien dapat diidentifikasi sejak bayi, namun diagnosis juga dapat terlambat hingga usia pubertas.

Tujuan: Untuk mengetahui fenotip pada penderita *Gonadal Dysgenesis* 46,XY di CEBIOR Semarang.

Metode: Penelitian ini menggunakan desain deskriptif retrospektif untuk mengetahui hasil gambaran fenotip pada pasien *Gonadal Dysgenesis* yang terdata di Pusat Riset Biomedik (*Center for Biomedical Research/CEBIOR*) Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang sejak periode Januari 2010 – Desember 2015.

Hasil: Sebanyak 72 pasien *Gonadal Dysgenesis* 46, XY yang tercatat di CEBIOR. Jumlah pasien mengalami penurunan dari tahun 2011 hingga 2015. Quigley stage 3 merupakan derajat perkembangan kelamin terbanyak. Panjang phallus terbanyak adalah normal. Terdapatnya kelainan chorda pada penis merupakan kejadian terbanyak. Gambaran perineum dengan one ending adalah kejadian terbanyak. Berdasarkan posisi meatus uretra, posisi terbanyak adalah penoskrotal dan skrotal sehingga termasuk dalam derajat hipospadia berat. Keberadaan testis didapatkan sebagian normal dan sebagian mengalami undescensus testis unilateral dan bilateral. Volume testis terbanyak adalah testis berukuran normal. Tidak didapatkan hiperpigmentasi skrotum. Rambut tubuh terbanyak didapatkan pada usia ≥ 14 tahun. Indeks massa tubuh terbanyak adalah *normoweight*. Profil hormon didapatkan penurunan LH, FSH dan testosteron basal.

Kesimpulan: Dari hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa kelainan *Gonadal Dysgenesis* 46, XY tidak dapat didiagnosis hanya dengan melihat gambaran genitalia eksterna saja, melainkan diperlukan data profil hormon pula.

Kata kunci: *Gonadal Dysgenesis*, 46, XY, fenotip, profil hormon.

ABSTRACT

THE PHENOTYPE OF 46, XY GONADAL DYSGENESIS

Background: The phenotype in patients with *Gonadal Dysgenesis* 46, XY varies from normal females, females with genital ambiguity to undervirilized males. Based on this phenotypic heterogeneity, some patients can be identified during infancy, whereas the diagnosis of some other patients may have to be delayed until the age of puberty.

Objective: To determine the phenotype in patients with *Gonadal Dysgenesis* 46, XY in Cebior Semarang.

Methods: This is a descriptive-retrospective study that aims to identify the phenotypes in patients with *Gonadal Dysgenesis* recorded at the Center for Biomedical Research (Cebior)

Faculty of Medicine, Diponegoro University during the period of January 2010 - December 2015.

Results: 72 patients with Gonadal Dysgenesis 46, XY were recorded in Cebior. The number of patients had decreased from 2011 to 2015. Quigley stage 3 was a major finding in genital development degree. Most of scrotal developments were without scrotal fusion (scrotal bifida). Phallus lengths were mostly normal. Penile chordee were the most prevalent, as well as perineum with one ending. Based on the location of urethral meatus, the most common findings were penoscrotal and scrotal hypospadias thus classified as severe hypospadias. Some of the patients had normal testicles, whereas some experienced unilateral and bilateral undescended testicles. Also, most testicular volumes were normal. There was no scrotal hyperpigmentation identified. Most of the patients obtained body hair at the age ≥ 14 years old and had normal body mass index. Hormonal profile demonstrated decrease in LH, FSH and basal testosterone.

Conclusion: Abnormal Gonadal Dysgenesis 46, XY can not be diagnosed only by looking at the picture of the external genitalia, but hormonal profile is required.

Keywords: Gonadal Dysgenesis, 46, XY, phenotype, hormonal profile.

PENDAHULUAN

Disorders of sexual development (DSD) atau Kelainan Perkembangan Kelamin terdiri atas beberapa kelainan kongenital yang disebabkan oleh kromosom, gonadal, dan perkembangan anatomi alat kelamin yang tidak normal. Terdapat beberapa macam tipe DSD berdasarkan dari etiologinya. CAH merupakan penyebab tersering dalam kasus ambigu genitalia pada bayi. *Mixed Gonadal Dysgenesis* (MGD) adalah penyebab tersering kedua DSD.¹ Estimasi prevalensi 46, XY *Gonadal Dysgenesis* adalah 1:100.000 kelahiran.

Neonatus dengan DSD berat oleh karena ambigu genitalia masih jarang ditemukan. *Gonadal Dysgenesis* terdata sebagai penyakit jarang oleh *Office of Rare Disease (ORD) of the National Institute of Health (NIH)*. Hal ini menandakan bahwa *Gonadal Dysgenesis* mengenai kurang dari 200.000 penduduk di Amerika. Staff medis harus menduga kemungkinan DSD pada pasien hipospadia dan kriptorchidism. Kejadian hipospadia pada angka 1 kasus per 300 kelahiran bayi pria; kurang dari 1% pasien, hipospadia terjadi bersamaan dengan undescensus testis.² Sejak tahun 1989 Tim Penyesuaian Kelamin di Semarang telah melakukan pemeriksaan sitogenetik terhadap lebih dari 583 kasus pasien DSD (*Disorders of Sexual Development*), termasuk *Gonadal Dysgenesis*.³

Gonadal Dysgenesis (ovarian agenesis, displasia gonadal) adalah sindrom klinik yaitu tidak munculnya karakteristik seksual sekunder saat pubertas pada wanita yang tidak memiliki gonad. Estimasi prevalensi *Gonadal Dysgenesis* 46, XY sebanyak 1:100.000 kelahiran. Fenotip pada pasien *Gonadal Dysgenesis* 46, XY bervariasi dari wanita normal sampai

ambigus genitalia hingga pria dengan undervirilisasi. Berdasarkan variasi fenotip ini, beberapa pasien dapat diidentifikasi sejak bayi, namun diagnosis juga dapat terlambat hingga usia pubertas.⁴ Sindrom Swyer atau *XY Gonadal Dysgenesis*, yaitu kondisi yang mempengaruhi perkembangan seksual. Individu pada sindrom Swyer dengan satu kromosom X dan satu kromosom Y pada tiap sel, polanya secara khas ditemukan pada pria, namun memiliki struktur reproduksi wanita.⁵

METODE

Desain penelitian yang digunakan adalah deskriptif retrospektif untuk mengetahui hasil gambaran fenotip pada pasien *Gonadal Dysgenesis* yang terdata di Pusat Riset Biomedik (*Center for Biomedical Research/CEBIOR*) Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang sejak periode Januari 2010 – Desember 2015. Pada penelitian yang dilakukan saat ini, peneliti tidak melakukan intervensi terhadap objek penelitian.

Pengambilan sampel penelitian ini diambil secara non random menggunakan metode *consecutive sampling*, semua pasien DSD yang datang dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sampai jumlah terpenuhi. Sampel dalam penelitian ini adalah pasien dengan diagnosis *Gonadal Dysgenesis* yang melakukan pemeriksaan kromosom di laboratorium Pusat Riset Biomedik (*Center for Biomedical Research/CEBIOR*) Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang sejak periode Januari 2010-Desember 2015 yang memenuhi kriteria inklusi: a) Pasien dengan diagnosis *Gonadal Dysgenesis* 46, XY, b) Pasien yang memeriksakan diri ke Pusat Penelitian Biomedik (*Center for Biomedical Research/CEBIOR*), c) pasien CEBIOR sejak Januari 2010-Desember 2015, dan kriteria eksklusi: a) memiliki kromosom mosaik, b) abnormalitas kromosom lain.

Variabel bebas adalah Fenotip, yang meliputi *Quigley stage*, gambaran skrotum, panjang phallus, chorda, meatus urethra, perineum, ukuran testis, keberadaan testis, hiperpigmentasi, rambut tubuh, tinggi badan, berat badan dan profil hormon. Variabel terikat adalah gonadal dysgenesis

Data penelitian diperoleh dari rekam medis pasien *Gonadal Dysgenesis* yang telah diperiksa serta dianalisis kromosom di CEBIOR FK Undip Semarang. Data sampel harus memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Dari data sampel dilihat gambaran fenotip *Gonadal Dysgenesis* berdasarkan *Quigley stage*, gambaran skrotum, panjang phallus, chorda, meatus urethra, perineum, ukuran testis, keberadaan testis, hiperpigmentasi, rambut tubuh, tinggi

badan, berat badan, profil hormon. Masing-masing variabel dicari hubungannya. Hasil penelitian ditulis dalam bentuk laporan.

HASIL

Jumlah Pasien *Gonadal Dysgenesis*

Sampel penelitian diambil dari data sekunder yaitu rekam medis pasien *Gonadal Dysgenesis* yang memiliki kariotip 46, XY dan tercatat di CEBIOR pada Januari 2010 hingga Desember 2015. Selama periode tersebut, didapatkan jumlah sampel yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 72 pasien. Jumlah pasien *Gonadal Dysgenesis* tertinggi antara tahun 2010-2015 terjadi pada tahun 2011 yaitu sebanyak 18 pasien. Pada tahun 2011 terjadi peningkatan dari 15 pasien pada tahun 2010 menjadi 18 pasien pada tahun 2011. Kemudian terjadi penurunan secara terus-menerus dari tahun 2011 hingga tahun 2015.

Tabel 1. Frekuensi pasien *Gonadal Dysgenesis* di CEBIOR

Tahun	Suspek <i>Gonadal Dysgenesis</i>
	(n)
2010	15
2011	18
2012	13
2013	10
2014	9
2015	5
Total	72

Gambaran Subjek Berdasarkan Usia

Persentase umur dari 72 pasien dengan *Gonadal Dysgenesis*, mayoritas pada umur antara 0-9 tahun (n=46; 63,9%), sedangkan minoritas pada umur 30-39 tahun (n=3; 4,2%).

Fenotip dan Profil Hormon pada *Gonadal Dysgenesis* 46, XY

Quigley stage pada penelitian ini diklasifikasikan menjadi enam kelompok sesuai dengan jumlah tingkatannya. Stage 1 adalah normal penis, stage 2 adalah penis pendek, stage 3 adalah mikropenis, stage 4 adalah ambigu, stage 5 adalah klitoris membesar, stage 6 adalah klitoris normal. Sebagian besar pasien *Gonadal Dysgenesis* memiliki fenotip quigley stage 3. Sebanyak 91% pasien *Gonadal Dysgenesis* memiliki skrotum, maka sebagian besar pasien *Gonadal Dysgenesis* memiliki skrotum dibandingkan labia major maupun labia minor.

Sebanyak 42% pasien *Gonadal Dysgenesis* memiliki mikropenis, maka sebagian besar penis pasien *Gonadal Dysgenesis* memiliki panjang yang normal.

Sebanyak 87% pasien *Gonadal Dysgenesis* positif memiliki chorda, maka sebagian besar pasien *Gonadal Dysgenesis* memiliki bentuk penis melengkung. Dari data yang dihasilkan, didapatkan letak OUE terbanyak pada pasien *Gonadal Dysgenesis* yaitu letak penoskrotal sebanyak 34%, kemudian diikuti dengan letak skrotal sebanyak 30%. Maka dapat disimpulkan pada pasien *Gonadal Dysgenesis* memiliki fenotip hipospadia berat. Sebanyak 93% pasien *Gonadal Dysgenesis* memiliki perineum one ending, maka sebagian besar pasien *Gonadal Dysgenesis* tidak memiliki introitus vagina (one ending). Sebanyak 50% pasien *Gonadal Dysgenesis* memiliki testis normal, 28% kelainan UDT bilateral dan 22% kelainan UDT unilateral. Setengah dari pasien *Gonadal Dysgenesis* mengalami *undescensus testis* dan setengah lainnya memiliki testis yang normal.

Sebanyak 50% pasien *Gonadal Dysgenesis* memiliki testis normal, 28% kelainan UDT bilateral dan 22% kelainan UDT unilateral. Setengah dari pasien *Gonadal Dysgenesis* mengalami *undescensus testis* dan setengah lainnya memiliki testis yang normal. Sebanyak 48% testis kanan dan 51% testis kiri pasien *Gonadal Dysgenesis* memiliki ukuran testis normal. Kemudian 38% sebelah kanan dan 34% sebelah kiri pasien *Gonadal Dysgenesis* tidak memiliki testis. Maka pada pasien *Gonadal Dysgenesis* banyak pasien yang memiliki testis normal, namun cukup banyak pula yang tidak memiliki testis. Sebanyak 98% pasien *Gonadal Dysgenesis* tidak didapati hiperpigmentasi skrotum. Maka sebagian besar pasien *Gonadal Dysgenesis* tidak mengalami hiperpigmentasi pada skrotum. Sebagian besar pasien *Gonadal Dysgenesis* yang memiliki rambut tubuh ialah pasien yang berusia 14 tahun keatas. Namun, terdapat beberapa anak dibawah 14 tahun (prepubertas) yang telah memiliki rambut tubuh. Sebanyak 52% pasien *Gonadal Dysgenesis* memiliki indeks massa tubuh yang normal, maka sebagian besar pasien *Gonadal Dysgenesis* memiliki indeks massa tubuh normal. Dari 19 pasien yang memenuhi data hormonal, didapatkan sebagian besar pasien *Gonadal Dysgenesis* memiliki profil hormon LH rendah, FSH rendah dan Testosteron rendah.

PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil data yang telah diambil dari rekam medik pasien *Gonadal Dysgenesis* 46, XY di CEBIOR periode 2010-2015, didapatkan penurunan dari tahun ke tahun kecuali pada tahun 2011 terdapat puncak peningkatan pasien di CEBIOR. Hal ini dapat

dikarenakan pasien tidak membayar secara mandiri pada saat memeriksakan diri melainkan ditanggung oleh penelitian hingga tahun 2011. Turunnya angka pasien dapat disebabkan karena penelitian yang selesai pada tahun 2011 dan program Jamkesmas yang melebur menjadi Sistem Jaminan Nasional (SJSN) mulai Januari 2014 yang dikelola oleh Badan Penyelenggara Jaminan Sosial (BPJS) Kesehatan.

Usia termuda pasien *Gonadal Dysgenesis* yang memeriksakan diri ke CEBIOR yaitu umur 11 hari, sedangkan usia tertinggi yaitu 31 tahun. Subjek penelitian mayoritas umur antara 0-9 tahun. Hal ini dikarenakan kelainan yang tampak pada genitalia eksterna pasien tampak jelas, sehingga dapat dideteksi secara dini. Didukung oleh penelitian sebelumnya bahwa prevalensi rendah pasien *Gonadal Dysgenesis* pada remaja umur 11-18 tahun.⁶

Quigley stage pasien *Gonadal Dysgenesis* yaitu antara stage 2 hingga stage 5. Mayoritas pada stage 3. Quigley stage hanya digunakan pada anak laki-laki.⁷ Dalam penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Ocal, dkk (2012) menyebutkan bahwa terdapat 8 dari 11 subjek penelitian memiliki kisaran antara Quigley stage 2 sampai stage 4.⁸

Urogenital swelling yang dilihat dalam penelitian merupakan keberadaan skrotum, labia major dan labia minor. Sebagian besar *urogenital swelling* yang ditemukan pada pasien *Gonadal Dysgenesis* adalah skrotum. Sesuai dengan penelitian sebelumnya Ocal, dkk (2012), *Mixed Gonadal Dysgenesis* memiliki tampilan genitalia wanita normal hingga laki-laki normal dengan hipospadia perineal dan skrotum yang berkembang dengan baik.⁸

Berdasarkan hasil penelitian, sampel yang digunakan sebanyak 72 yang telah memenuhi data. Panjang phallus diklasifikasikan menjadi 2 kelompok yaitu mikropenis dan normal. Pasien *Gonadal Dysgenesis* sebagian besar memiliki panjang phallus normal sebanyak 58% (n=42). Hasil ini bertentangan dengan penelitian sebelumnya Kurbet, dkk (2014), yaitu gambaran penderita DSD pada anak perempuan merupakan hipertrofi klitoris, fusi labia, satu lubang urogenital, hiperpigmentasi, teraba gonad dan hernia inguinal. Sedangkan pada anak laki-laki dengan testis tidak teraba, mikropenis, hipospadia berat, dan berbagai derajat hipospadia dengan *undescensus testis* atau jika genitalia eksternal sangat ambigu.⁹ Kemungkinan hal ini dikarenakan fenotip yang muncul pada semua kasus bergantung pada kadar fungsional hormon testikuler yang dihasilkan oleh testis.¹⁰ Mikropenis dapat terjadi karena hipogonadisme dari hipotalamik atau hipofisis. Selama trimester pertama perkembangan fetus, fungsi testikuler diatur oleh gonadotropin dari ibu. Disamping itu,

perkembangan genital normalnya terjadi selama trimester pertama, tetapi phallus gagal untuk tumbuh karena kurangnya hormon testosteron.¹⁰

Pada pasien *Gonadal Dysgenesis* memiliki penis yang bengkok atau chordae. Kehadiran chordae akan mengakibatkan pemendekan penis.¹¹ Hal ini didukung oleh penelitian Alpern, dkk (2016), yang menyatakan bahwa salah satu contoh 46, XY DSD adalah kelainan penis yaitu hipospadia dengan chordae.⁷ Chordae terjadi karena lekukan abnormal pada penis yang menyebabkan penis tertarik ke atas, ke bawah atau ke samping.¹²

Pada umumnya, menemukan beberapa ciri-ciri yang mengarah kepada DSD pada neonatus adalah tidak teraba kedua testis, hipospadia dengan kombinasi UDT unilateral atau tidak teraba keduanya, hipertofi klitoris, pemendekan vulva dengan satu traktus urogenital (one ending), dan hernia inguinal.¹¹ pada penelitian ini sebagian besar pasien *Gonadal Dysgenesis* 46, XY memiliki perineum *one ending* sebanyak 93% (n=65), yang berarti tidak memiliki introitus vagina. Kemudian pada penelitian Massanyi, dkk (2013). Dijelaskan bahwa pada kelainan *Complete Androgen Insensitivity Syndrome* (CAIS) adalah kelainan *X-linked* dengan fenotip genitalia eksterna wanita normal dengan kantong vagina buta melainkan introitus vagina positif (two ending).¹⁰

Posisi meatus uretra pasien terletak di penoskrotal dan skrotal, hal ini menunjukkan bahwa pasien *Gonadal Dysgenesis* memiliki fenotip hipospadia berat. Sesuai dengan penelitian oleh Hutson, dkk (2014) bahwa *Gonadal Dysgenesis* terjadi ketika kehilangan fungsi terjadi mutasi pada gen yang mengontrol perkembangan testikuler. Gen-gen yang terlibat pada perkembangan *ambisexual-gonad* atau penentuan awal testikuler ialah CBX2, NR5A1 (SF-1), WT1, GATA4, dan DMRT1. Pasien yang mengalami mutasi pada SF1 akan tumbuh dengan isolated hipospadia skrotal. Mutasi pada MAMLD1 akan terkait dengan hipospadia penoskrotal.¹³ Terdapat salah satu pasien dengan posisi meatus uretra pada rektal, hal ini dapat terjadi pada absen tuberkel genital yang mengarah kepada agenesis penile, uretra biasanya terhubung dengan lubang anal bagian depan, maka urin keluar melalui anus.¹³ Oleh sebab itu, pada pasien gonadal dysgenesis perlu dilakukan pemeriksaan mutasi gen (molekuler). Dengan pemeriksaan ini dapat diketahui penyakit ini bersifat menurun atau tidak, terutama pada kasus yang terdapat lebih dari satu penderita dalam satu keluarga yang akan membantu dalam konseling genetika.

Disgenesis testis dapat ditemukan bilateral atau unilateral streak gonad, dan derajat dari disfungsi sel leydig dan sel sertoli saat embrio menentukan derajat virilisasi genitalia

internal dan genitalia eksternal. Dengan demikian, fenotip genital dapat berkisar dari laki-laki normal hingga perempuan normal.⁶ Pasien *Gonadal Dysgenesis* 28% mengalami undescensus testis bilateral atau dapat dikatakan *Complete Gonadal Dysgenesis*, 22% mengalami undescensus testis unilateral atau *Partial Gonadal Dysgenesis*, sedangkan sisanya memiliki testis normal atau berada di skrotum. Absen gonad menjadi salah satu langkah diagnosis, lokalisasi dengan palpasi, termasuk pada regio inguinal harus diupayakan. Apabila kedua gonad dapat diraba pada kanal inguinal, sering dianggap sebagai testis atau ovotestis (gonad yang memiliki kedua tipe sel germ), jarang dianggap sebagai ovarium. Bila satu gonad dapat diraba, sering dianggap testis atau ovotestis, satu ovarium pada kanal inguinal jarang ditemukan.¹¹ Testis tidak turun ke dalam skrotum disebabkan oleh kurangnya hormon testosteron dalam sirkulasi.¹⁰

Volume testis kanan maupun kiri mayoritas berukuran normal. Peningkatan volume testis dikarenakan terdapat peningkatan kadar AMH (Anti-Mullerian Hormon).¹⁴ sedangkan volume testis atrofi menyebabkan menurunnya spermatogenesis dan menurunnya fertilitas. Atrofi testis disebabkan oleh kejadian inflamasi sebelumnya, sirosis hati, pengobatan dengan esterogen, kelainan hipopituitari dan penuaan.¹⁵

Pada penelitian ini, pasien *Gonadal Dysgenesis* 46, XY tidak mengalami hiperpigmentasi skrotum. Didapatkan penelitian sebelumnya Kaise, dkk (2012) yang menerangkan bahwa hiperpigmentasi skrotum terjadi pada pasien DSD yaitu pada *Congenital Adrenal Hyperplasia* (CAH).^{16,17} Hiperpigmentasi dapat terjadi karena hormon adrenokortikotropik bergerak menuju skrotum.

Rambut tubuh dikelompokkan menjadi 2 kelompok berdasarkan usia pubertas yaitu < 14 tahun dan ≥ 14 tahun. Sebagian besar pasien *Gonadal Dysgenesis* yang memiliki rambut tubuh ialah pasien yang berusia ≥ 14 tahun. Hal ini dikarenakan usia ≥ 14 tahun telah memasuki usia produktif atau telah mengalami pubertas. Namun, terdapat beberapa anak usia dibawah 14 tahun (prepubertas) yang telah memiliki rambut tubuh. Kejadian ini disebut dengan pubertas prekoks sentral, yang disebut juga pubertas prekoks *gonadotropin-dependent*, yaitu berkembangnya karakteristik seksual sekunder sebelum usia 8 tahun pada wanita dan 9 tahun pada laki-laki. Disebabkan oleh reaktivasi dini dari sumbu hipotalamus-hipofisis-gonad menjadikan kadar gonadotropin seperti pada masa pubertas.¹⁸

Gonadal Dysgenesis termasuk hipogonadisme primer, organ yang terpengaruh pada hipogonadisme primer ialah testis. Kejadian ini mempengaruhi produksi testosteron dan

terjadi gangguan umpan balik negatif terhadap sumbu hipotalamus-gonadotropik, yang menghasilkan peningkatan FSH dan/atau LH. Selama masa anak-anak, hipogonadisme primer ataupun agonadisme mungkin dapat menunjukkan kadar gonadotropin yang normal. *Complete Gonadal Dysgenesis* (CGD) memiliki *streak gonad* dengan genitalia interna dan eksterna wanita oleh karena tidak adanya *Mullerian-inhibiting substance* (MIS) dan testosteron. Pada gonadal dysgenesis terdapat peningkatan kadar serum FSH dan LH. *Partial Gonadal Dysgenesis* (PGD) dan *Mixed Gonadal Dysgenesis* (MGD) menunjukkan beberapa derajat virilisasi. Defek MIS karena disfungsi sertoli dapat mengarah pada menetapnya struktur mulleri, dan defek produksi androgen (testosteron) dari sel leydig dapat menyebabkan absen testis dari skrotum.¹⁰ Pada hasil penelitian, dari 72 pasien hanya didapatkan 19 subjek yang memiliki hasil pemeriksaan laboratorium untuk hormon FSH, LH dan testosteron. Sebagian besar hormon LH, FSH dan testosteron basal didapatkan kurang dari normal, mungkin dikarenakan sedikitnya subjek penelitian yang memiliki data hormonal sehingga diagnosis gonadal dysgenesis tidak dapat dievaluasi dengan benar. Konsentrasi FSH (N: 1,5-12,4 IU/L), LH (N: 1,7-8,6 IU/L), dan Testosteron basal (N: 2,86-8,10 ng/mL) sering kali rendah dan fungsi gonad tidak informatif saat masa prepubertas, kecuali saat tahun pertama kelahiran.⁴

Pada penelitian ini didapatkan 4 pasien memiliki karakteristik hormonal sesuai dengan diagnosis *Gonadal Dysgenesis*, yaitu FSH yang tinggi, LH tinggi serta testosteron menurun. Di sisi lain, terdapat 15 pasien yang memiliki hasil pemeriksaan laboratorium untuk hormon testosteron saja, dan sebagian besar pasien memiliki hormon testosteron yang rendah. Hal ini mengindikasikan bahwa terjadi kelainan pada gonad pasien, sehingga tidak dapat memproduksi hormon testosteron yang adekuat. Kemungkinan apabila pasien tersebut dilengkapi dengan pemeriksaan hormon FSH dan LH dapat membantu untuk menegaskan diagnosis *gonadal dysgenesis*.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Gambaran genitalia eksterna pada pasien *Gonadal Dysgenesis* 46, XY di CEBIOR, meliputi Quigley stage 3 merupakan derajat perkembangan kelamin terbanyak. Gambaran skrotum terbanyak didapatkan perkembangan skrotum. Panjang phallus terbanyak adalah normal. Terdapatnya kelainan chorda pada penis merupakan kejadian terbanyak. Gambaran perineum dengan one ending adalah kejadian terbanyak. Berdasarkan posisi meatus uretra,

posisi terbanyak adalah penoskrotal dan skrotal sehingga termasuk dalam derajat hipospadia berat. Keberadaan testis didapatkan sebagian normal dan sebagian mengalami undescensus testis unilateral dan bilateral. Volume testis terbanyak adalah testis berukuran normal. Tidak didapatkan hiperpigmentasi skrotum. Rambut tubuh terbanyak didapatkan pada usia ≥ 14 tahun. Indeks massa tubuh terbanyak adalah *normoweight*. Profil hormon pada pasien *Gonadal Dysgenesis 46, XY* di CEBIOR didapatkan penurunan LH, FSH dan testosteron.

Saran

Perlu dilakukan penelitian mengenai perbedaan yang lebih mendalam mengenai fenotip pada kelainan pada 46, XY Disorders of Development.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lutz W, Holterhus PM, Wessel L, Hiort O. Patients with disorders of sex development (DSD) at risk of gonadal tumour development: Management based on laparoscopic biopsy and molecular diagnosis. *BJU Int.* 2012;110(11 C):1-8. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11181.x.
2. Kaefer M, Diamond D, Hendren WH, et al. The incidence of intersexuality in children with cryptorchidism and hypospadias: Stratification based on gonadal palpability and meatal position. In: *Journal of Urology*. Vol 162. ; 1999:1003-1007. doi:10.1016/S0022-5347(01)68048-0.
3. Zulfa A. Disorders of Sex Development in Indonesia: Natural course and the implications of a stepwise multidisciplinary approach. 2014.
4. Bastian C. Genetic mutations and somatic anomalies in association with 46 , XY gonadal dysgenesis. *Elsevier Inc.*:1297-1304. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.01.043.
5. Mendonca BB, Domenice S, Arnhold IJP, Costa EMF. 46,XY disorders of sex development (DSD). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(2):173-187. doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03392.x.
6. Gabriel J, Andrade R De, Marques-de-faria AP, et al. Long-Term Follow-Up of Patients with 46 , XY Partial Gonadal Dysgenesis Reared as Males. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:1-9.
7. Alpern AN, Gardner M, Kogan B, Sandberg DE, Quittner AL. Development of Health-Related Quality of Life Instruments for Young Children With Disorders of Sex Development (DSD) and Their Parents. 2016:1-15. doi:10.1093/jpepsy/jsw022.

8. Öcal G, Berbero M, Şı Z. The clinical and genetic heterogeneity of mixed gonadal dysgenesis : does “ disorders of sexual development (DSD) ” classification based on new Chicago consensus cover all sex chromosome DSD ? *Eur J Pediatr*. 2012;1497-1502. doi:10.1007/s00431-012-1754-0.
9. Kurbet SB, Mahantshetti NS, Patil M V, Prashanth GP, Wali RM, Patil SA. Persistant Mullerian duct syndrome : A case report of a rare disorder of sex development. *Indian J Heal Sci*. 2014;7(1):2014-2016. doi:10.4103/2349-5006.135080.
10. Massanyi EZ, Dicarlo HN, Migeon CJ, Gearhart JP. Review and management of 46 , XY Disorders of Sex Development. *J Pediatr Urol*. 2013;9(3):368-379. doi:10.1016/j.jpuro.2012.12.002.
11. Mariam Moshiri, MD • Teresa Chapman, MD, MA • Patricia Y. Fechner M, Theodore J. Dubinsky M•. Evaluation and Management of Disorders of Sex Development: Multidisciplinary Approach to a Complex Diagnosis1.
12. Rabinowitz R, Hulbert WC, Mevorach RA. *Pediatric Urology for Primary Care Physician*. London: Springer New York Heidelberg Dordrecht London; 2015. doi:10.1007/978-1-60327-243-8.
13. Hutson JM, Grover SR, Connell MO, Pennell SD. Malformation syndromes associated with disorders of sex development. *Nat Publ Gr*. 2014. doi:10.1038/nrendo.2014.83.
14. Josso N, Rey RA, Picard JY. Anti-Müllerian hormone: A valuable addition to the toolbox of the pediatric endocrinologist. *Int J Endocrinol*. 2013;2013. doi:10.1155/2013/674105.
15. Ammar T, Sidhu PS, Wilkins CJ. Male infertility: The role of imaging in diagnosis and management. *Br J Radiol*. 2012;85(SPEC. ISSUE 1). doi:10.1259/bjr/31818161.
16. Kaiser GL. Symptoms and signs in pediatric surgery. *Symptoms Signs Pediatr Surg*. 2012;1-26. doi:10.1007/978-3-642-31161-1.
17. El-Sherbiny M. Disorders of sexual differentiation: I. Genetics and pathology. *Arab J Urol*. 2013;11(1):27-32. doi:10.1016/j.aju.2012.11.005.
18. Macedo DB, Brito VN, Latronico AC. New Causes of Central Precocious Puberty: The Role of the Genetic Factors. *Neuroendocrinology*. 2014;1-8. doi:10.1159/000366282.